

05
PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

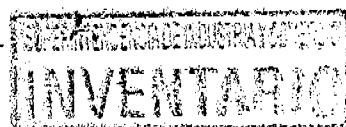


No. 11-002068-00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 11-2068

51. TÍTULO: COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS BASADAS
EN ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE
QUININA B2 Y CORTICOSTEROIDES. Y SU
USO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A51K 31/437

71. SOLICITANTE ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.

DOMICILIO Peschiera Borromeo, Italia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

Com. resum.
11-02-2011

Com. 3 folios
02-02-2011

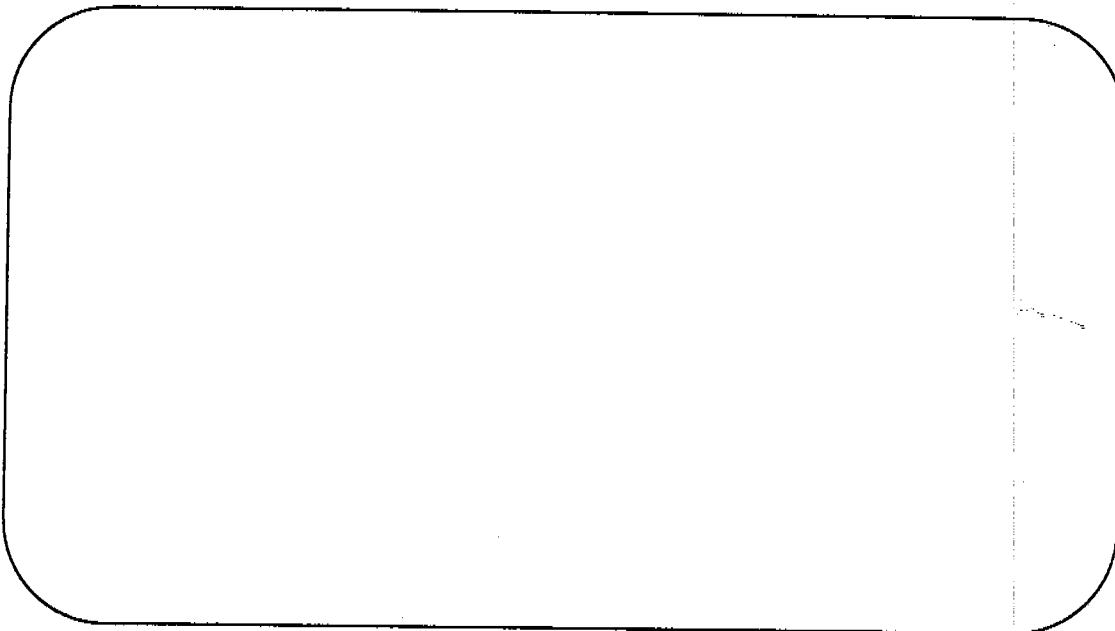
PE		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		 No. 11-002068- -00000-0000 Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 44	
e radicación			
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II			
2 SOLICITANTE		IDENTIFICACION	
Nombre: ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A. Dirección: Via Walter Tobagi, 8, I-20068, Peschiera Borromeo (MI), Italia Nacionalidad o Domicilio: Borromeo, Italia Lugar de Constitución: Italia Teléfono: Fax: E-mail:		☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal Número	
3 REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACIÓN	
Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86 - 53 Piso 6 Teléfono: 618100 Fax: 6350824 E-mail: info@clarkemodet.com.co		☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cúal Número 41.654.882 TP 20824 CSJ	
4 INVENTOR (ES) (72)		Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o Domicilio:	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/004847 Fecha 3 de Julio de 2009 Publicación internacional No. WO 2010/003601 A8 Fecha 14 de Enero de 2010			
6 Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS BASADAS EN ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE QUININA B2 Y CORTICOSTEROIDES, Y SU USO			
7 Clasificación internacional (51) A61K 31/437			
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO		(33) País de Origen Italia	(32) Fecha 11 de Julio de 2008
			(31) Número de Solicitud MI 2008 A 001264
9 Comprobante de pago No. 10-101,053, 10-111,303, 10-11,304, 10-111340, 10-111341, 10-111305 Fecha Noviembre 29 de 2010, Diciembre 27 de 2010			

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no estén inscritas en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA:

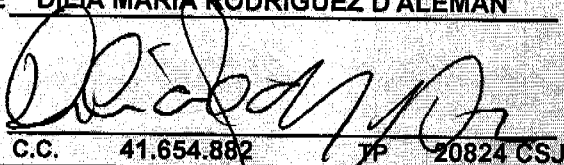


12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

FIRMA


C.C. 41.654.882 TP 20824 CSJ

ADP

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **GIULIANI, Sandro**
(Via Carlo Borroni, 11, I-50012 Bagno A Ripoli (FI), Italia);
- 2.) **MAGGI, Carlo, Alberto**
(Borgo Tegolaio, 15, I-50125 Firenze, Italia);

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 111,303
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-002068- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411713805	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REMITIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRANI	26,000.00
	TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

λ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 111,304
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-002068- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411713805	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
		TOTAL :	26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

CERTIFICACIÓN DE EXCEDENTE : 10 - 111,340
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-002068-00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 44

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411713805	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
		TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : B00176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 111,341
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-002068- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411713805	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10,000.00
	TOTAL :	\$ 10,000.00

SON: DIEZ MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

X

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 111,305
FECHA : DICIEMBRE 27 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-002068- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO.	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411713805	27/12/2010	21,130,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54. INFORMACION DETALLADA DE UN TRANI	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-002068- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

3
41-90

PROPIEDAD INDUSTRIAL Y
DERECHOS DE AUTOR

No (nosotros); abajo firmante(s)

en mi (nuestro) caracter de representante(s) legales de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención; modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa y judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía, en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo fácullo (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los ... alas de

de

ISTITUTO LORO FARA
Direttore Generale L

Dr. Gifford
Firm / sit

-COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of:

ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.

an organization existing under the laws of
ITALY

and in present execution of its business activity, domiciled at
Via Walter Tobagi 8, PESCHIERA BORROMEO, Italy

da hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA-MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá and fp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, fp. 33443, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fe de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, vegetal varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin, as well as their renewals, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses;
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of Industrial secrets or know-how;
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses, as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses;
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtention or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him;
- 5) To register domain names before the competent entity;
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case;
- 7) To ratify or not the officious agency;
- 8) I (we) hereby appoint the above mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

9) Patent entitled "Non-peptide α_1 adrenergic antagonists and pharmaceutical compositions thereof" U.S. Circo de

[illegible]

day of

LA NITEL S.p.A. 2011
la Rappresentante

Dr. Gifford
Firm / sit

MARFA DA BOLIVIA

€ 14,62

ॐ नमो भगवते वासुदेवाय

1941

0000
06

1994

—

6-944576

100-443887-100

1997

14

1994

100

100

10

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

[illegible]

100

丁巳

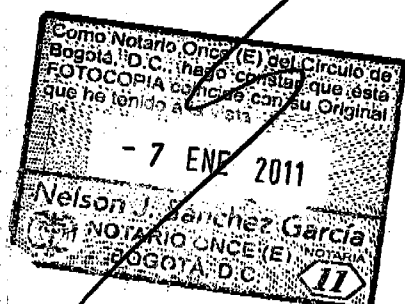
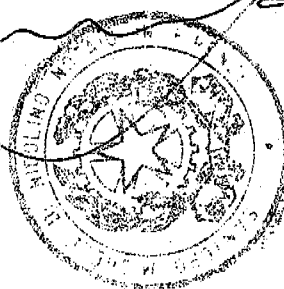
11

Figure 1

Repertorio 66337

Certifico io sottoscritto dottor Michele Santoro notaio di
Firenze iscritto al Collegio dei Distretti Notarili Riuniti
di Firenze, Pistoia e Prato che la firma che precede è stata
apposta da:

- VIGNAROLI Dr. GIULIO, nato a Farnese (VT) il 29 novembre
1959 residente a Basiglio (MI) via Verdi res. Ginestre 452,
non in proprio ma nella sua qualità di Direttore Generale
della società "ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A." con
sede in Peschiera Borromeo (MI) via W. Tobagi 8, in virtù dei
poteri ad esso conferitigli in ordine al verbale del Consi-
glio di Amministrazione del 3.7.2006
comparente cittadino italiano della cui identità personale
qualifica e poteri io notaio sono certo.
Firenze, sedici aprile duemilasette - (16.4.2007)



Apostilla

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

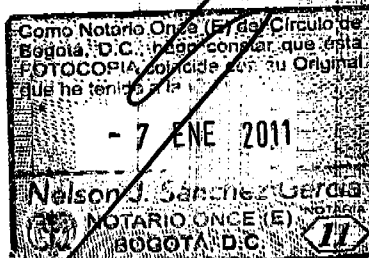
1. Stato: ITALIA
Il presente atto pubblico
2. è stato firmato da Michele Santoro
3. operante in qualità di Notaio
4. è munito del sigillo/bollo di Notaio
M. Firenze

Attestato

5. in FIRENZE 6. il
7. Cassa della Repubblica
8. col numero 1318



Il Sostituto Procuratore della Repubblica
Dott. Massimo LASTRUCCI



CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, Mexico y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que:

1. (Nombre de la persona que firma el poder) mayor de edad _____ domiciliado en _____ firmó de su puño y letra el documento que antecede.
2. Conoce al otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____ de la persona jurídica _____
4. La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre las que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultada para otorgar este poder.
6. Las anteriores certificaciones, de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de la anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de _____
el Notario que suscribe DA FE de que: (nombre de la persona que firma el poder) mayor de edad y domiciliado en _____ firmó en su presencia el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia a ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Dr. Julio Vignaroli
(name of the person who signs the power of attorney) of legal age and domiciled in _____ set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of General Director of the juridical person ISTITUTO LUSO EAPHACO D'ITALIA SpA
4. The mentioned juridical person with place of business in Va. Walter Tobozi 8, PEsquiera 300000 is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. (name of the person who signs the Power of Attorney) of legal age and domiciled at _____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

BOGOTÁ, D.C. - 7 ENE 2011
FOTOCOPIA con sello de la Original
que he visto a la vista

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIO ONCE (E) NOTARIA
BOGOTÁ D.C.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing those circumstances were exhibited to him.



Il Sostituto Procuratore della Repubblica
Dott. Massimo LASI RUCCI

8. col numero 1317
9. ES-77/1-2001

Procura della Repubblica e/o il Tribunale di Firenze

Attestato in FIRENZE 6. II 13 APR 2001

Il presente atto pubblico
è stato firmato da Michele Santoro
operante in qualità di Notaio
e munito del sigillo/bollo di M. Santoro

1. Stato: ITALIA
(Convenzione de La Haye du 5 octobre 1961)



Il Sostituto Procuratore della Repubblica
Dott. Massimo LASI RUCCI

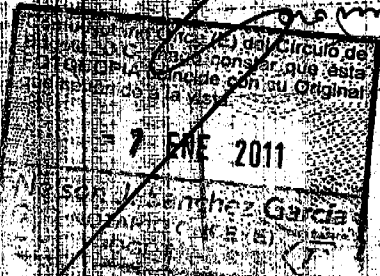
col numero 1317
10. ES-77/1-2001

Procura della Repubblica e/o il Tribunale di Firenze

Attestato in FIRENZE 6. II

Il presente atto pubblico
è stato firmato da Michele Santoro
operante in qualità di Notaio
e munito del sigillo/bollo di M. Santoro

1. Stato: ITALIA
(Convenzione de La Haye du 5 octobre 1961)



2.921

TRADUCCIÓN OFICIAL DEL ITALIANO AL ESPAÑOL DE DOCUMENTO
PODER DEL "ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A." A DILIA MARIA
RODRIGUEZ D'ALEMAN Y CLAUDIA LUCIA CARO RAMÍREZ

PRIMERA DE CINCO PÁGINAS DEL DOCUMENTO:

- Encabezado de la firma Clarke, Modet & Co. Colombia.
- Dos columnas de texto, a la izquierda en español, a la derecha en inglés, sobre el poder en mención, firmada y sellada.
- Parte inferior: Estampilla oficial de 14,62 Euros y dos sellos circulares ilegibles.

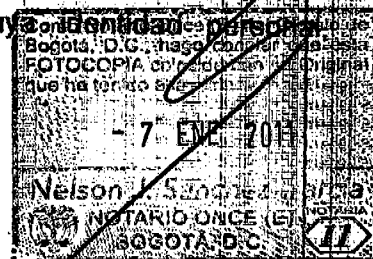
SEGUNDA DE CINCO PÁGINAS DEL DOCUMENTO, TEXTO EN ITALIANO

Repertorio 66337

Yo el suscrito Dr. Michele Santoro, Notario en Florencia, inscrito en el Colegio de los Distritos Notariales Reunidos de Florencia, Pistoia y Prato, Certifico que la firma anterior, realizada por:

- Dr. VIGNAROLI GIULIO, nacido en Farnese (VT) el 29 de noviembre de 1959, residente en Basiglio (MI), Via Verdi, res. Glnestre 452, no a nombre propio sino en su calidad de Director General de la sociedad "ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.", con sede en Peschiera Borromeo (MI) via W. Tobago 8, en virtud de los poderes a él conferidos según el acta del Consejo de Administración del 3/7/2006 el compareciente es ciudadano italiano, de cuya identidad personal calificaciones y poderes, yo Notario, doy fe.

Sandra Cardona Mejia
SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0368 MINJUSTICIA 1997



Florence, dieciséis de abril de dos mil siete (16/4/2007).

Firma ilegible y dos sellos circulares del Notario.

TERCERA DE CINCO PÁGINAS DEL DOCUMENTO:

- Texto a dos columnas del certificado notarial, a la izquierda redactado en español, a la derecha en inglés, con tres sellos circulares del Notario.

CUARTA DE CINCO PÁGINAS DEL DOCUMENTO:

"APOSTILLE"

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. ESTADO: ITALIA

El presente acto público

2. Fue suscrito por: MICHELE SANTORO

3. Agente en calidad de: NOTARIO

4. Tiene el sello /timbre de: NOTARIO

CERTIFICADO

5. En FLORENCIA 6. El: 19/4/07

7. Por: La Procuraduría de La República – Tribunal de Florencia

8. Bajo el número: 1317

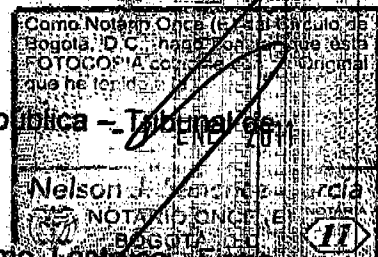
9. Sello /timbre: Sello circular de la Procuraduría de La República – Tribunal de Florencia

10. El Procurador Sustituto de la Republica, Dr. Massimo Lazzarini

illegible.

Sandra Cardona Mejia

SANDRA PATRICIA CARDONA MEJIA
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION No. 0262 MINJUSTIA 1997



13

"APOSTILLE"

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. ESTADO: ITALIA

El presente acto público

2. Fue suscrito por: MICHELE SANTORO

3. Agente en calidad de: NOTARIO

4. Tiene el sello /timbre de: NOTARIO

CERTIFICADO

5. En FLORENCIA

6. El: 19/4/07

7. Por: La Procuraduría de La República – Tribunal de Florencia

8. Bajo el número: 1318

9. Sello /timbre: Sello circular de la Procuraduría de La República – Tribunal de Florencia

10. El Procurador Sustituto de la Republica, Dr. Massimo Lastrucci. Firma ilegible.

QUINTA DE CINCO PÁGINAS DEL DOCUMENTO:

"APOSTILLE"

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. ESTADO: ITALIA

El presente acto público

2. Fue suscrito por: MICHELE SANTORO

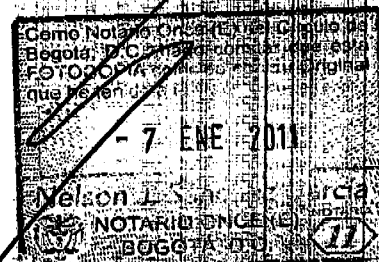
3. Agente en calidad de: NOTARIO

Laudra Cardona

LAUDRA CARDONA MEJIA

NOTARIO PUBLICO OFICIAL

RESOLUCION 1307



CERTIFICADO

6. EI: 19/4/07

8. Bajo el número: 1319

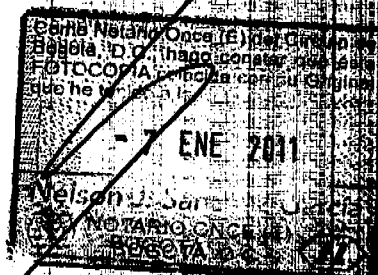
9. Sello /timbre: Sello circular de la Procuraduría de La República - Tribunal de
Florencia

10. El Procurador Sustituto de la Republica, Dr. Massimo Lastrucci. Firma ilegible.

Dos sellos circulares de la Procuraduría de La República - Tribunal de
 Florencia

FIN DEL DOCUMENTO

Landra Cordova



15

**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS BASADAS EN ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR DE QUININA B2 Y CORTICOSTEROIDES, Y SU USO**

RESUMEN

Composiciones farmacéuticas que contienen, como ingredientes activos, una mezcla de un corticosteroide y un antagonista del receptor de quinina B2. Se ha comprobado que dichas composiciones son particularmente eficaces, en especial en el tratamiento de trastornos inflamatorios, tales como el asma, de trastornos oftálmicos o dérmicos, y sobre todo, de trastornos relacionados con las articulaciones y con la artritis.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS BASADAS EN ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE QUININA B2 Y CORTICOSTEROIDES, Y SU USO

CAMPO DE LA INVENCION

Se describen composiciones farmacéuticas que contienen, como ingredientes activos, una mezcla de un corticosteroide y un antagonista del receptor de quinina B2. Se ha comprobado que dichas composiciones son particularmente eficaces, en especial en el tratamiento de trastornos inflamatorios, tales como el asma, de trastornos oftálmicos o dérmicos, y sobre todo, de trastornos relacionados con las articulaciones y con la artritis.

ESTADO DE LA TÉCNICA

La osteoartritis (OA), también conocida como enfermedad degenerativa de las articulaciones, es un trastorno degenerativo progresivo de las articulaciones. Las características patofisiológicas principales de la OA son la destrucción y la pérdida de cartílago articular, la hipertrofia, la inflamación de la membrana sinovial y la hinchazón consecuente de las articulaciones. Estos efectos producen síntomas como el dolor, la rigidez y la pérdida de función. A partir de la incidencia elevada de la OA entre las personas de edad, asociada con el incremento en la expectativa de vida promedio, puede concluirse que la cantidad de pacientes afectados por este trastorno probablemente aumente de manera considerable en el futuro cercano. Los pacientes con OA consideran que la reducción del dolor es muy importante para su calidad de vida.

En la actualidad, no hay drogas disponibles que permitan detener el progreso de este trastorno. Los tratamientos existentes están diseñados principalmente con el objeto de reducir los síntomas del dolor y recuperar la función de las articulaciones. El paracetamol y las drogas antiinflamatorias no esteroideas (NSAID) son recetados ampliamente para el tratamiento del dolor en la osteoartritis. Sin embargo, el uso de estas drogas a largo plazo puede estar acompañado por efectos adversos de importancia, especialmente a nivel gastrointestinal (úlceras) y en términos de agregación de plaquetas.

La bradiquinina (BK) es un miembro de las quininas, una familia de péptidos pequeños (de 8-11 aminoácidos) que derivan de precursores que tienen un peso

molecular elevado (quininógenos), una vez que éstos son atacados por enzimas con actividades de peptidasas (kalikreínas). La formación de las quininas es activada bajo diversas circunstancias, incluyendo procesos inflamatorios, isquémicos e inmunes o infecciones bacterianas y virales.

Se han caracterizado dos receptores de quinina en términos farmacológicos: el receptor B1, que presenta una expresión mínima bajo condiciones normales, pero cuya expresión es inducida por los estímulos mencionados con anterioridad, y el receptor B2, que presenta una expresión constitutiva en muchos tipos de células. La bradiquinina, a través de la estimulación del receptor B2, es uno de los mediadores más importantes de inflamación y dolor y participa en la liberación de mediadores proinflamatorios e hiperalgésicos.

Se ha demostrado que la bradiquinina (BK) participa en diversos niveles en la patofisiología de la OA.

Desde hace tiempo, se sabe que las quininas son liberadas en el fluido sinovial de los pacientes que sufren OA. Más aun, en estos pacientes, se ha hallado el receptor B2 en las células que recubren la cavidad sinovial, los fibroblastos, y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

En muchos estudios con diversos modelos preclínicos se ha demostrado que la BK, cuando se administra por vía intraarticular, induce la extravasación desde el plasma y la acumulación de los neutrófilos en la sinovia de la rata, de una manera más eficaz que otros mediadores de inflamación, tales como la sustancia P, la histamina y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Más aun, la BK reduce el contenido de proteoglicanos en el cartílago articular y genera la liberación de prostaglandinas en los modelos murinos de OA.

Se ha comprobado que algunos antagonistas del receptor de bradiquinina B2 son efectivos para inhibir los acontecimientos inflamatorios y la hiperalgesia en diversos modelos animales de sinovitis.

Después de su liberación, la BK excita y sensibiliza las fibras nerviosas sensoriales que inervan la cápsula articular.

La significación clínica de la BK ha sido demostrada en una prueba de fase II realizada en 58 pacientes con OA sintomática en la rodilla, donde una sola

administración intraarticular del antagonista del receptor B2 icatibant (90 µg/1 ml) redujo la intensidad del dolor en la rodilla en una extensión mayor que el placebo (55 pacientes). En Sanofi-Aventis recientemente se informó que, en los pacientes con OA en la rodilla, la infiltración intraarticular de icatibant (3 inyecciones de 500 µg separadas por una semana) induce una respuesta analgésica fuerte que se prolonga hasta 3 meses después del tratamiento, y que este efecto analgésico considerable se obtiene con efectos colaterales mínimos o nulos.

Las quininas son agentes inflamatorios potentes en las vías aéreas y en otros sitios. La aplicación local de bradiquinina o de quininas liberadas de manera endógena en las vías aéreas produce efectos inflamatorios y broncoconstricción en los pacientes con asma, pero tiene pocos efectos en los voluntarios saludables. Los antagonistas de quinina, especialmente los antagonistas del receptor de quinina B2, pueden ser útiles en el tratamiento del asma alérgico.

En la literatura se han descrito muchos antagonistas del receptor de bradiquinina B2: Steward, J. M. et al *Immunopharmacology*, 1999, 43, 155-61 (compuestos B10056, B9430).

Pruneau, D et al. *Br. J. Pharmacol* 1998, 125, 365-72 (compuestos FR167344, FR173657, LF160687, Bradizide, LF160335).

En EP370453 se describen determinados compuestos con una estructura peptídica que actúan como antagonistas de la bradiquinina, y dichos compuestos incluyen el que se define como icatibant. El icatibant también es el sujeto de la patente EP1594520, donde se describe su uso en la profilaxis y en el tratamiento de la osteoartritis.

En WO03103671 se describe un grupo de antagonistas de bradiquinina no peptídicos muy potentes. Se describe una selección de antagonistas particularmente potentes en WO2006040004, incluyendo el compuesto MEN16132; estos antagonistas también han resultado ser muy efectivos en la profilaxis y en el tratamiento de la osteoartritis, especialmente en tratamientos intraarticulares de la rodilla.

Las cortisonas naturales (glucocorticoides o corticosteroides), la cortisona y el cortisol, son producidos en la corteza adrenal y tienen una estructura molecular

esteroidal.

Su acción antiinflamatoria y antialérgica es producida principalmente mediante la inhibición de la síntesis de la enzima lipocortina, la cual inhibe la fosfolipasa A2. Esta enzima convierte los fosfolípidos de la membrana en ácido araquidónico, que a su vez, a través de las enzimas ciclooxigenasa y lipoxigenasa, es convertido en mediadores de la inflamación, tales como las prostaglandinas y los leucotrienos. Más aun, las cortisonas interfieren con la síntesis de proteínas y enzimas y estabilizan las membranas celulares.

Los corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria, independientemente del carácter químico, infeccioso o inmunogénico del agente estimulante que la haya producido. Aunque la administración de cortisona tiene las características de un tratamiento sintomático, como las cortisonas no actúan sobre las causas del trastorno, la supresión de la inflamación y de sus consecuencias les confiere utilidad en la práctica clínica a estos agentes. Las cortisonas no solamente inhiben los primeros síntomas del proceso inflamatorio (el edema y la alteración de la microcirculación hemática y linfática), sino también los síntomas subsiguientes, tales como el enrojecimiento y el dolor.

Los corticosteroides sintéticos, que derivan del ácido cólico, difieren ligeramente de los corticosteroides naturales; las modificaciones introducidas están diseñadas para incrementar la vida media de las sustancias, de manera que las actividades bioquímicas de los compuestos naturales permanecen inalteradas.

En general, las cortisonas son poco usadas por vía oral en trastornos osteoarticulares degenerativos o inflamatorios debido a su eficacia reducida y a sus efectos colaterales sistémicos potencialmente severos, los cuales aparecen particularmente en los tratamientos a largo plazo, que comúnmente son necesarios en los trastornos inflamatorios crónicos.

En los años recientes, la administración por infiltración local ha cobrado una importancia creciente en el tratamiento de los trastornos osteoarticulares y osteomusculares. Este procedimiento de tratamiento es indicado en los procesos inflamatorios agudos asociados con el dolor y con la limitación funcional, y en las enfermedades degenerativas de las articulaciones, tales como la osteoartritis, la

artritis no infecciosa, la tendinitis, la bursitis, la fascitis, la fibromialgia y los síndromes radicales.

El propósito de la infiltración con cortisonas es reducir o eliminar la inflamación articular o periarticular y prevenir la difusión sistémica. Con este fin, se emplean suspensiones microcristalinas con un período de disolución prolongado, que permiten prolongar la duración de la acción. La presencia de microcristales introducidos en la articulación puede provocar dolor después de la infiltración, por lo que se los co-administra con anestésicos locales para reducir el dolor. A los pacientes se les aconseja que dejen reposar la articulación al menos 24 horas para prevenir la absorción sistémica de la droga. Aun si se las aplica de manera local, las dosis elevadas de cortisonas deben evitarse para evitar la absorción sistémica, que se halla contraindicada en una serie de trastornos comunes, tales como úlceras, diabetes, insuficiencia cardíaca, osteoporosis e hipertensión.

Por consiguiente, para la administración intraarticular o intrabursal y para la inyección en las vainas de los tendones y en las formaciones de quistes en los tendones, la dosis de cortisonas se evalúa en el momento, dependiendo de la severidad de los síntomas y del tamaño de la articulación o de otra área local que se desee tratar (las dosis generalmente varían entre 1 y 100 mg). En las formas evolucionadas con síntomas poliarticulares se administran dosis elevadas, algunas veces por medio de inyecciones individuales efectuadas simultáneamente en sitios diferentes.

En cualquier caso, los numerosos efectos adversos de las cortisonas, tanto a nivel sistémico como a nivel local, han sido el motivo de la búsqueda de soluciones alternativas diseñadas para reducir la dosis o el uso de las cortisonas.

La actividad antiinflamatoria y analgésica de ambas clases de compuestos (los antagonistas del receptor B₂ y las cortisonas) es bien conocida en la literatura científica. De acuerdo con el estado de la técnica, sería completamente razonable considerar que tanto las cortisonas como los antagonistas del receptor de bradiquinina B₂ producen efectos antinociceptivos y antiinflamatorios con mecanismos similares. En particular, ambos inhiben la síntesis de prostaglandinas y también presentan efectos de inhibición de la síntesis de otros compuestos

proinflamatorios (citoquinas). Sobre la base de estos factores, no sería concebible que las dos clases de compuestos tuvieran un efecto aditivo cuando se realizara una administración combinada. Sin embargo, con las observaciones experimentales realizadas se ha demostrado que no solamente hay un efecto aditivo, sino que también hay una sinergia inesperada entre los antagonistas del receptor de bradiquinina B₂ y las cortisonas, con un efecto de refuerzo marcado en la inhibición de la respuesta inflamatoria y algogénica en los modelos estudiados, y este descubrimiento constituye la clave de esta invención.

También es bien conocido que los corticosteroides sintéticos, especialmente después de una administración repetida a largo plazo, provocan efectos colaterales severos y se hallan contraindicados en una cantidad de trastornos, como se mencionó con anterioridad, debido a que pueden empeorarlos. Más aun, según se ha demostrado, por ejemplo, en estudios preclínicos con modelos de osteoartritis de rodilla experimental, el efecto de las cortisonas es parcial y no resuelve más de 50% de los parámetros alterados por el proceso inflamatorio, tales como el dolor, el incremento en las células proinflamatorias y el edema.

Por lo tanto, una formulación que contuviera cortisonas y que inhibiera por completo la inflamación en dosis más bajas sería deseable desde el punto de vista terapéutico.

Recientemente se ha descubierto una actividad inesperada y sorprendente derivada de la asociación entre los antagonistas del receptor de quinina B₂ y los corticosteroides en la reducción de los procesos inflamatorios. Esta actividad puede ser muy útil en diversos trastornos, tales como la osteoartritis, la artritis reumática, el asma, la COPD o los trastornos inflamatorios oftálmicos o dérmicos, con un efecto aditivo y sinérgico sustancial de las dos clases de compuestos.

Por ejemplo, en la osteoartritis de la rodilla, la asociación de los antagonistas B₂ y las cortisonas produce 1) un efecto terapéutico antiinflamatorio completo, 2) efectos de mayor duración y 3) una reducción de hasta diez veces en la dosis de corticosteroides.

La propiedad aditiva inesperada, y sobre todo, el refuerzo mutuo de las dos clases de compuestos, se aplica a todas las otras formas de inflamación donde las

quininas cumplen una función importante, tales como el asma, donde la eficacia de los corticosteroides es bien conocida. La posibilidad de obtener efectos significativos con una menor cantidad de corticosteroides es un prospecto importante e innovador en el tratamiento de los procesos inflamatorios en general.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Recientemente, se descubrió de manera sorpresiva que el uso de cortisonas naturales o sintéticas, administradas en asociación con antagonistas del receptor de quinina B2, es sorprendentemente eficaz en el tratamiento de trastornos inflamatorios, tales como, sin limitaciones, la osteoartritis y la enfermedad degenerativa de las articulaciones, la artritis reumática, el asma y la COPD, los trastornos oftálmicos o dérmicos.

Esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen, como ingredientes activos

- a) un corticosteroide natural o sintético
- b) un antagonista del receptor de quinina B2

junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, y con el uso de dichos ingredientes activos para preparar dichas composiciones.

Dichos ingredientes activos pueden administrarse no solamente en composiciones donde hay dos ingredientes activos presentes de manera simultánea, sino también en formas separadas, mediante una administración simultánea o consecutiva, donde el tratamiento con la composición que contiene el antagonista del receptor de quinina B2 puede preceder o seguir al tratamiento con la composición que contiene el corticosteroide, con un intervalo entre los dos tratamientos que varía entre 1 minuto y hasta 8 horas, preferiblemente entre 1 y 30 minutos.

Entre los corticosteroides, se prefieren en particular los siguientes:

Cortisona, Hidrocortisona, Beclometasona, Betametasona, Budesonide, Dexametasona, Flumetasona, Flunisolide, Fluocortona, Fluticasona, Metilprednisolona, Metilprednisona, Parametasona, Prednisolona, Triamcinolona, como tales o en forma de un éster con ácido acético, benzoico, caproico, succínico, fosfórico, propiónico o valérico, o en forma de acetonidas;

Los antagonistas del receptor de quinina B2 pueden seleccionarse del grupo que consiste en

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH (B10056),

H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH (B9430),

H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant),

4-[2-[[[3-(3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-8-il oximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metil-carbamil]-metil)-carbamil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida (FR167344)

3-(6-acetilamino-piridin-3-il)-N-([[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-il oximetil)-fenil]-metil-carbamil]-metil)-acrilamida (FR173657 op.FK3657)

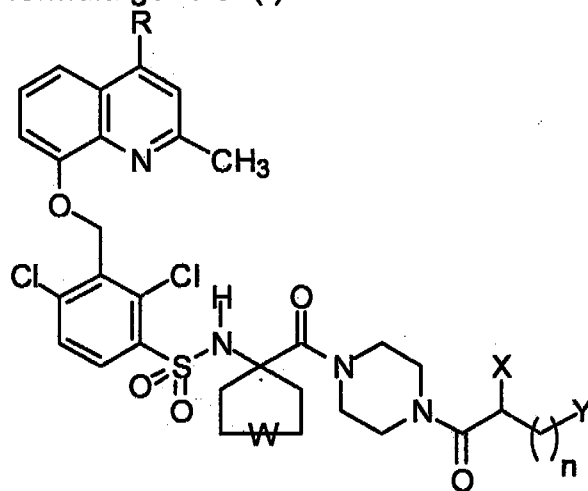
[3-(4-carbamidil-benzilamino)-propil]-amida de ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-benceno sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (LF160687, Anatibant)

Bradizide,

4-(4-[1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-benceno sulfonil]-pirrolidina-2-carbonil]-piperazina-1-carbonil)-benzamidina, (LF160335)

2-[5-(4-ciano-benzil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-il oximetil)-fenil]-N-metil-acetamida,

o uno de los compuestos que se describen en WO2006/04004, que tienen la fórmula general (I)



(I),

donde

- R es hidrógeno o metilo;
- W representa un enlace simple o un átomo de oxígeno;

24

- $n = 3, 4$;
- X es hidrógeno o un grupo amina $-NR_1R_2$, donde R_1 y R_2 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo;
- Y es amonio cuaternario $-NR_3R_4R_5$, donde R_3 , R_4 , R_5 , son independientemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo;
- y A^- es un anión derivado formalmente de un ácido farmacéuticamente aceptable;

y las sales, los enantiómeros y las mezclas enantioméricas farmacéuticamente aceptables de éstos.

Para los propósitos de esta invención, un ácido farmacéuticamente aceptable es un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, carbónico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfúrico, succínico, maleico, málico, malónico, cítrico, edético; donde el anión contiene dos o más cargas negativas, A^- será un valor fraccionado.

Específicamente, esta invención se relaciona con composiciones farmacéuticas donde el antagonista del receptor de quinina B_2 se selecciona entre

- icatibant o un compuesto con la fórmula general (I).

De los compuestos con la fórmula general (I), se prefiere en particular el siguiente compuesto: (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio, en forma de una sal con iones que formalmente derivan de un ácido seleccionado entre los ácidos clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfónico, succínico y edético; el bi-clorhidrato del cloruro es el compuesto definido como MEN16132 (MW 871,5);

donde la cantidad del antagonista del receptor de quinina B_2 por unidad de dosificación individual varía entre 6×10^{-5} y 2×10^{-2} , preferiblemente entre 1×10^{-4} y 1×10^{-2} , más preferiblemente entre 3×10^{-4} y 6×10^{-3} milimoles, que corresponde a una cantidad de MEN16132 que varía entre 0,05 y 17, entre 0,09 y 9 y entre 0,26 y 5 mg por unidad de dosificación individual, respectivamente.

Las composiciones de acuerdo con la invención contienen una cantidad de antagonista de bradiquinina por dosis de entre 6×10^{-5} y 2×10^{-2} milimoles (en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad aproximada de entre 0,05 y 17 mg), preferiblemente de entre 1×10^{-4} y 1×10^{-2} milimoles (en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad aproximada de entre 0,09 y 9 mg) y aun más preferiblemente de entre 3×10^{-4} y 6×10^{-3} milimoles (en el caso de MEN16132, corresponde a una cantidad aproximada de entre 0,26 y 5 mg).

Más aun, dichas composiciones contienen un corticosteroide en una cantidad de entre 0,05 y 100 mg, preferiblemente de entre 0,1 y 10 mg por dosis.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención también pueden contener uno o más vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se prefieren las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas apropiadas para la administración tópica, tales como las soluciones, las cremas, los geles o los parches transdérmicos; en particular, las formas apropiadas para la inyección intraarticular o intrabursal, tales como las soluciones, y para la aplicación transférmica, tales como las formas semisólidas, como las cremas o los geles, y los parches transdérmicos. La forma farmacéutica también puede consistir en una forma donde algunos o la totalidad de los componentes se hallen en una forma seca, posiblemente liofilizada, que ha de ser reconstituida con una solución acuosa o con otro vehículo apropiado antes de usarla.

Dichas formulaciones pueden producirse con métodos bien conocidos en el estado de la técnica, usando excipientes conocidos, tales como aglutinantes, desintegrantes, rellenos, estabilizadores, diluyentes y colorantes. También pueden incluir formas de liberación demorada o lenta, preparadas con polímeros apropiados conocidos en la tecnología farmacéutica.

Se prefieren los vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los solventes, los preservantes, tales como los antioxidantes y/o los agentes quelantes y antimicrobianos, los reguladores de la isotonicidad, y los sistemas amortiguadores para la preparación de las formas líquidas apropiadas para el uso inyectable.

Se prefiere el agua como solvente, posiblemente con cosolventes, tales

como glicoles, o polialcoholes, tales como etilenglicol.

También pueden usarse preservantes o agentes quelantes, de los cuales se prefiere el edetato de sodio y el metabisulfito de sodio, y los antimicrobianos, de los cuales se prefiere el alcohol bencílico.

En particular, se prefiere el cloruro de sodio o el manitol como reguladores de la isotonicidad.

Los sistemas amortiguadores preferidos pueden ser el complejo de sales para los amortiguadores de fosfato y citrato, preferiblemente en forma de sales de sodio o potasio.

En la preparación de las formas líquidas apropiadas para la nebulización, se prefieren los solventes como vehículos/excipientes farmacéuticamente aceptables, con preservantes tales como antioxidantes y/o agentes quelantes y antimicrobianos, reguladores de la isotonicidad, y sistemas amortiguadores.

En las formas apropiadas para la administración en forma de aerosol, que pueden aplicarse en las vías aéreas, se prefieren los vehículos/excipientes y los propelentes farmacéuticamente aceptables, preferiblemente los hidrofluorocarburos.

Para la administración nasal, se prefieren las formas de polvos secos administrados con un dispositivo apropiado o las formas atomizables.

A continuación se detallan ejemplos típicos de formulaciones de acuerdo con la invención:

1. 0,1-10 mg de corticosteroide, 0,26-5 mg de MEN16132 en solución salina (0,9% de NaCl), HCl 0,1 N, q.s. hasta un pH de entre 4,5 y 6, agua, q.s. hasta 1 ml.
2. 0,1-10 mg de corticosteroide, 0,26-5 mg de MEN16132 en solución salina (0,9% de NaCl), sistema amortiguador para alcanzar un pH de 6-8, agua, q.s. hasta 1 ml.
3. Preparación extemporánea obtenida disolviendo 0,26-5 mg de MEN16132 liofilizado con 0,1-10 mg de una solución de corticosteroide, con un sistema amortiguador en solución salina (0,9% de NaCl), agua, q.s. hasta 1 ml.

27

4. 0,1-10 mg de corticosteroide, 0,39-7,8 mg de icatibant (PM: 1304,5) en solución salina (0,9% de NaCl), sistema amortiguador a pH 6-8, agua, q.s. hasta 1 ml.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son útiles en la profilaxis y en el tratamiento de trastornos inflamatorios agudos o crónicos, autoinmunes, traumáticos y degenerativos de las articulaciones, tales como la osteoartritis y la osteoartritis post-traumática, la osteoartritis degenerativa (gonartritis, espondiloartritis); la espondilosis, la sinovitis, la tenosinovitis, la bursitis, las contusiones, las torcedoras, las dislocaciones y las subluxaciones, los ataques de gota.

Más aun, dichas composiciones son útiles en los trastornos inflamatorios de las vías aéreas, especialmente el asma, la rinitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la fibrosis pulmonar y los trastornos donde el edema bronquial o el broncoespasmo tienen una participación significativa; y en trastornos inflamatorios dérmicos alérgicos y no alérgicos y en trastornos oftálmicos que derivan de agentes químicos y físicos o de traumas. En los trastornos dérmicos, la indicación terapéutica principal es para la dermatitis causada por quemaduras (por calor o por el sol), para la dermatitis o para el eccema causado por el contacto con sustancias alérgicas o irritantes, para la dermatitis atópica y para la dermatitis autoinmune (psoriasis), mientras que en el caso de los trastornos oftálmicos, su aplicación principal es para la blefaritis, para la conjuntivitis y para la blefaroconjuntivitis.

La dosis puede variar de acuerdo con la edad y el estado de salud general del paciente, la naturaleza y la severidad de la enfermedad o del trastorno, y la ruta y el tipo de administración. En el caso del uso intraarticular en un paciente humano adulto, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención podrían administrarse como una dosis semanal (en una sola administración) de un antagonista de bradiquinina que variaría entre 3×10^{-4} y 6×10^{-3} mmol (en el caso de MEN16132, esto corresponde a aproximadamente entre 0,26 y 5 mg) y entre 0,1 y 10 mg de corticosteroide.

Los siguientes ejemplos de composiciones que contienen los dos

ingredientes activos sirven para ilustrar la invención con mayor detalle.

Ejemplo 1

1 mg de betametasona, 0,5 mg de MEN16132, en solución salina (0,9% de NaCl), HCl 0,1 N, q.s. hasta pH 4,5, agua, q.s. hasta 1 ml. La solución se coloca en jeringas de 2,25 ml rellenas con antelación.

Ejemplo 2

0,25 mg de beclometasona, 0,5 mg de MEN16132, en una solución salina (0,9% de NaCl) que contiene amortiguador de fosfato (0,16 mg de Na_2HPO_4 , 0,04 mg de NaH_2PO_4), agua, q.s. hasta 1 ml. La solución se coloca en jeringas de 2,25 ml rellenas con antelación.

Ejemplo 3

1 mg de betametasona en una solución salina (0,9% de NaCl) que contiene amortiguador de fosfato (0,16 mg de Na_2HPO_4 , 0,04 mg de NaH_2PO_4), agua, q.s. hasta 1 ml. Se disuelve MEN16132 en forma liofilizada con la solución descripta con anterioridad.

Ejemplo 4

4 mg de dexametasona, 0,5 mg de icatibant, en una solución salina (0,9% de NaCl) que contiene amortiguador de fosfato (0,16 mg de Na_2HPO_4 , 0,04 mg de NaH_2PO_4), agua, q.s. hasta 1 ml. La solución se coloca en jeringas de 2,25 ml rellenas con antelación.

Ejemplo 5

Un ejemplo típico de la administración consecutiva de los dos ingredientes activos comprende el uso de dos composiciones del tipo que se indica a continuación.

a) 0,5 mg de MEN16132 disuelto en una solución isotónica de NaCl (0,9% de NaCl), HCl 0,1 N hasta pH 5, 100 micromol/ml de EDTA, solución isotónica, q.s. hasta 2 ml, colocada en jeringas con una capacidad de 2,25 ml; la dosis se modula ajustando el volumen administrado por vía intraarticular (0,5 ml corresponden a 0,125 mg, 1 ml corresponde a 0,250 mg, 1,5 corresponden a 0,375 mg y 2 ml corresponden a 0,500 mg). En el caso de las dosis superiores a 0,5 mg, pueden inyectarse los contenidos de las dos jeringas.

b) 1,97 mg de fosfato disódico de betametasona disuelto en una solución isotónica de NaCl, q.s. hasta 2 ml, que contiene fenol, edetato de sodio y metabisulfito de sodio como estabilizadores, colocada en jeringas con una capacidad de 2,25 ml; la dosis se modula ajustando el volumen administrado por vía intraarticular.

Actividad biológica

La actividad de MEN16132, el icatibant y las cortisonas se midió en un modelo experimental de artritis inducida mediante la inyección intraarticular de carragenano, que provoca un fuerte efecto inflamatorio.

El carragenano (25 μ l de una solución al 2%) se inyectó en el espacio intraarticular de la rodilla derecha de la rata, mientras se administraban 25 μ l de solución salina en la rodilla izquierda para proveer un control interno.

La administración de carragenano provoca edema en la articulación, dolor, dificultad para caminar e incapacidad de sostener peso con la pata que corresponde a la rodilla tratada, con un efecto máximo 6 horas después de la administración; por lo tanto, el peso del cuerpo principalmente recae en la pata izquierda, en una extensión que es directamente proporcional al dolor percibido en la pata derecha. El desequilibrio de peso en las dos patas que soportan el peso, evaluado de manera no invasiva con la prueba de discapacidad, sirve para medir el dolor que resulta de la inflamación en la articulación. El diámetro de la articulación de la rodilla también se midió para determinar el edema.

El propósito de esta prueba fue evaluar el efecto protector de los antagonistas del receptor de quinina B2 sobre el edema y sobre el dolor inducidos por el carragenano en la articulación, y para establecer el efecto producido por la co-administración de un corticosteroide, específicamente dexametasona o hidrocortisona.

La administración de MEN16132 o de icatibant (100 μ g/25 μ l por vía i.a.) (intra-articular) 30 minutos antes del carragenano redujo el edema inducido por el irritante en 45 ± 3 y $48 \pm 5\%$ ($n = 6$), respectivamente, con un efecto inhibitor máximo 6 horas después de la administración de los compuestos.

La administración de dexametasona (100 μ g/25 μ l por vía i.a. 30 minutos antes

del carragenano) redujo el edema en $57\pm3\%$, pero careció de actividad en una dosis de 10 μg .

La co-administración de MEN16132 con dexametasona (100 $\mu\text{g}/25\text{ }\mu\text{l}$ por vía i.a.) reforzó marcadamente el efecto anti-edema al eliminar por completo la hinchazón en la rodilla provocada por el carragenano. Sorprendentemente, se observaron resultados similares incluso cuando se redujo la dosis de dexametasona al décimo, hasta 10 $\mu\text{g}/25\mu\text{l}$ por vía i.a.

Los resultados del efecto de MEN16132 y de la dexametasona sobre el dolor en la articulación fueron cualitativamente y cuantitativamente similares a los obtenidos sobre el edema. La administración de 100 μg de MEN16132 o de dexametasona por vía i.a., 30 minutos antes del carragenano, redujo el dolor en la articulación en $38\pm4\%$ y $44\pm3\%$, respectivamente, 6 horas después del irritante. La administración de 10 μg de dexametasona por vía i.a. redujo el dolor en $14\pm4\%$. La co-administración de MEN16132 (100 μg por vía i.a.) y dexametasona, a razón de 100 y 10 μg por vía i.a., redujo el dolor en la articulación en $92\pm2\%$ y $91\pm2\%$, respectivamente, con un efecto de refuerzo significativo incluso con una dosis de dexametasona diez veces menor.

Se obtuvieron resultados sorprendentemente similares sobre la hinchazón de la rodilla inducida por carragenano en rata con la asociación de MEN16132 e hidrocortisona, que es aproximadamente 25 veces menos poderosa que la dexametasona. La administración de 100 μg de MEN16132 por vía i.a. 30 minutos antes del carragenano redujo la hinchazón de la rodilla en $42\pm3\%$ ($n = 6$), mientras que la administración de 100 μg de hidrocortisona por vía i.a. prácticamente careció de actividad ($-4\pm3\%$). La administración simultánea de estos dos compuestos redujo la hinchazón en $85\pm6\%$, con lo que se confirma el efecto de refuerzo marcado de la asociación entre un antagonista del receptor de bradiquinina B_2 y una cortisona, independientemente de su estructura química.

En los modelos experimentales de trastornos inflamatorios de las vías aéreas (asma, hiperreactividad respiratoria inducida por alérgenos o lipopolisacáridos), de trastornos oftálmicos (conjuntivitis causada por alérgenos, soluciones alcalinas y carragenano) y de trastornos dérmicos (dermatitis alérgica),

31

la co-administración de antagonistas del receptor de quinina B₂ y cortisonas produjo resultados similares a los descritos con anterioridad en la artritis de rodilla, con lo que se demuestra un efecto aditivo y sinérgico evidente entre las dos clases de compuestos.

En el modelo de inflamación de las vías aéreas inducida por lipopolisacáridos (LPS) en cobayos, la cantidad de leucocitos recolectados con el lavado broncoalveolar aumentó aproximadamente diez veces en comparación con el control. El tratamiento con MEN16132 o icatibant (aerosol de una solución de solución 1 mg/ml durante 15 min) redujo la cantidad de células inflamatorias presentes en las vías aéreas después de un tratamiento previo con LPS en 6% y 5%, respectivamente, mientras que la dexametasona (aerosol de una solución de 0,03 mg/ml durante 15 minutos) redujo la infiltración celular en 8%.

La co-administración de un antagonista del receptor de quinina B₂ (MEN16132 o icatibant) con dexametasona, en las dosis indicadas con anterioridad, inhibió aproximadamente 50% la infiltración celular de las vías aéreas de los cobayos provocada con LPS, con un efecto sinérgico marcado e inesperado entre las dos clases de compuestos.

Se obtuvieron resultados similares con un modelo *in vitro*, en cultivos de células musculares de las vías aéreas humanas estimuladas durante 24 horas con 1 µg/ml de LPS, donde se observó un incremento de aproximadamente 16 veces en la producción de PGE₂ en comparación con el control.

La administración de MEN16132 o icatibant 100 nM redujo la liberación de PGE₂ inducida por LPS en 39% y 30%, respectivamente, mientras que la dexametasona (1 µM) resultó en una reducción de 45%. El tratamiento combinado con un antagonista del receptor B₂ (MEN16132 o icatibant) y dexametasona anuló la producción de PGE₂ inducida por LPS.

En esta invención, especialmente en la descripción de los compuestos con estructuras de péptidos, se usaron las siguientes abreviaturas para algunos aminoácidos no naturales: Nal = naftil-alanina; NMePhe = N-metil-fenilalanina, Oic = ácido octahidroindol-2-carboxílico, Hyp = hidroxiprolina, Igl = ácido aminoindancarboxílico, Cpg = ácido 1-aminociclopentancarboxílico, Tic = ácido

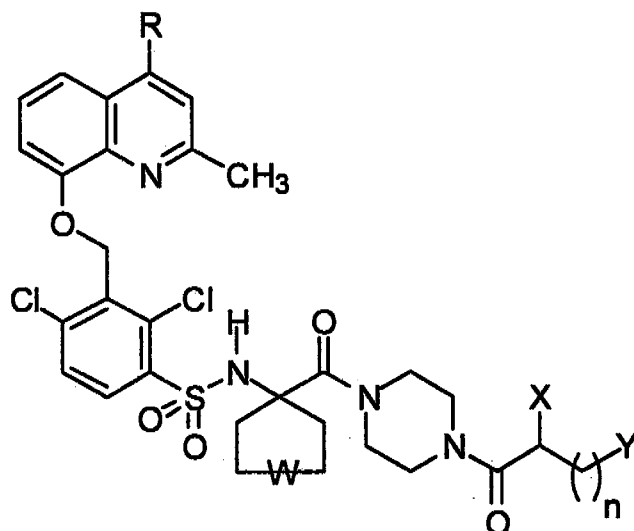
32

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, F5F = pentafluorofenilalanina.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende, como ingredientes activos, un corticosteroide y un antagonista del receptor de quinina B2, junto con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, donde

- a) el corticosteroide, ya sea natural o sintético, se selecciona entre Cortisona, Hidrocortisona, Beclometasona, Betametasona, Budesonide, Dexametasona, Flumetasona, Flunisolide, Fluocortona, Fluticasona, Metilprednisolona, Metilprednisona, Parametasona, Prednisolona, Triamcinolona, opcionalmente en forma de un éster con ácido acético, benzoico, caproico, succínico, fosfórico, propiónico o valérico, o en forma de acetonida;
- b) el antagonista del receptor de quinina B2 se selecciona entre
 - H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-F5F-Igl-Arg-OH;
 - H-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Igl-Ser-D-Igl-Oic-Arg-OH;
 - H-D-Arg-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Tic-Oic-Arg-OH (Icatibant);
 - 4-[2-[[[3-(3-bromo-2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-8-il oximetil)-2,4-dicloro-fenil]-metil-carbamil]-metil)-carbamil]-vinil]-N,N-dimetil-benzamida;
 - 3-(6-acetilamino-piridin-3-il)-N-[[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolin-8-il oximetil)-fenil]-metil-carbamil]-metil)-acrilamida;
 - [3-(4-carbamidil-benzilamino)-propil]-amida de ácido 1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-benceno sulfonil]-pirrolidina-2-carboxílico (Anatibant);
 - Bradizide;
 - 4-(4-[1-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-il oximetil)-bencensulfonil]-pirrolidina-2-carbonil]-piperazina-1-carbonil)-benzamidina;
 - 2-[5-(4-ciano-benzil)-1-metil-1H-pirrol-2-il]-N-[2,4-dicloro-3-(2-metil-quinolina-8-il oximetil)-fenil]-N-metil-acetamida;
 - un compuesto de fórmula general (I)



(I),

donde

R es hidrógeno o metilo;

W representa un enlace simple o un átomo de oxígeno;

n = 3, 4;

X es hidrógeno o un grupo amina -NR₁R₂, donde R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo;

Y es amonio cuaternario -NR₃R₄R₅, donde R₃, R₄, R₅, son independientemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, n-pentilo;

sales, enantiómeros y mezclas enantioméricas farmacéuticamente aceptables de éstos.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el antagonista del receptor de quinina B2 es icatibant o un compuesto de fórmula general (I).

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, CARACTERIZADA PORQUE dicho antagonista del receptor de quinina B2 es, de acuerdo con la fórmula general (I), el compuesto (4-(S)-amino-5-(4-{4-[2,4-dicloro-3-(2,4-dimetil-quinolin-8-iloximetil)-bencensulfonilamino]-tetrahidro-piran-4-carbonil}-piperazin-1-il)-5-oxo-pentil]-trimetil-amonio, en forma de una sal con ácido clorhídrico, acético, sulfúrico, trifluoroacético, metanosulfónico, succínico o edético, preferiblemente en forma del bi-clorhidrato del cloruro (MEN16132).

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-3,

35

CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de corticosteroide por unidad de dosificación individual es de 0,05-100 mg, preferiblemente de 0,1-10 mg.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-4, CARACTERIZADA PORQUE la cantidad de antagonista del receptor de quinina B2 por unidad de dosificación individual es de entre 6×10^{-5} y 2×10^{-2} , preferiblemente de entre 1×10^{-4} y 1×10^{-2} , más preferiblemente de entre 3×10^{-4} y 6×10^{-3} milimoles, que corresponde a una cantidad de MEN16132 que varía entre 0,05 y 17, entre 0,09 y 9 y entre 0,26 y 5 mg por unidad de dosificación individual, respectivamente.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADA PORQUE toma la forma de una solución inyectable intraarticular o intrabursal o una forma transdérmica seleccionada entre una crema, un gel, un vendaje transdérmico, gotas para los ojos, soluciones atomizables o en aerosol, una atomización nasal.

7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE el antagonista de quinina toma la forma de un sólido cristalino, amorfo o liofilizado que, antes de usarse, debe ser disuelto en una solución que contiene un corticosteroide para obtener una solución inyectable intraarticular o intrabursal.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1-7, CARACTERIZADA PORQUE también contiene una sal de fosfato o citrato como amortiguador, cloruro de sodio como agente de tonicidad, edetato de sodio como preservante y agente quelante, independientemente uno del otro.

9. El uso de una combinación de un corticosteroide y un antagonista del receptor de quinina B2 de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para la prevención o la terapia de la inflamación articular, de las lesiones y de la degeneración, particularmente de la osteoartritis y la osteoartritis post-traumática, de la osteoartrosis (gonartrosis, espondilartrosis), de la espondilosis, de la sinovitis, de la tenosinovitis, de la bursitis, de la contusión, de la distorsión, de la dislocación y la sub-dislocación, y de una artropatía también provocada por alteraciones del crecimiento, tales como la osteocondrosis, las displasias.

10. El uso de una combinación de un corticosteroide y un antagonista del receptor de quinina B2 de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE es para la preparación de un medicamento para la prevención y la terapia de una inflamación del tracto respiratorio, de afecciones dérmicas y oftálmicas, ya sean alérgicas o no, crónicas o agudas, particularmente del asma, de la rinitis, de la broncopatía obstructiva crónica, de la dermatitis provocada por quemaduras (por calor o por el sol), de la dermatitis o el eccema debido a la exposición a sustancias alergénicas o irritantes, de la dermatitis atópica, de la dermatitis autoinmune (psoriasis), de la blefaritis, de la conjuntivitis y de la blefaroconjuntivitis.

11. El uso de una combinación de un corticosteroide y un antagonista del receptor de quinina B2 de acuerdo con las reivindicaciones 9 ó 10, CARACTERIZADO PORQUE dicho antagonista del receptor de quinina B2 es MEN16132.

p-p. ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.p.A.

37

CORRECTED VERSION

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 January 2010 (14.01.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/003601 A8

(51) International Patent Classification:

A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 38/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/004847

(22) International Filing Date:

3 July 2009 (03.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

MI 2008 A 001264 11 July 2008 (11.07.2008) IT

(71) Applicant (for all designated States except US): ISTITU-
TO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A. [—/IT]; Via
Walter Tobagi, 8, I-20068 Peschiera Borromeo (MI) (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GIULIANI, Sandro
[IT/IT]; Via Carlo Borroni, 11, I-50012 Bagno A Ripoli
(FI) (IT). MAGGI, Carlo, Alberto [IT/IT]; Borgo Tego-
laio, 15, I-50125 Firenze (IT).

(74) Agents: BANFI, Paolo et al.; Bianchetti Bracco Minoja
S.r.l., Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with amended claims (Art. 19(1))

(48) Date of publication of this corrected version:

18 March 2010

(15) Information about Correction:
see Notice of 18 March 2010

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON KININ B2 RECEPTOR ANTAGONISTS AND CORTICOS-
TEROIDS, AND THEIR USE

(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions containing, as active ingredients, a mixture of a corticosteroid and a
kinin B2 receptor antagonist. Said compositions have proved particularly effective, especially in the treatment of inflammatory
disorders such as asthma, ophthalmic or dermatological disorders and, above all, as regards the joints, arthritis.

WO 2010/003601 A8

38



(43) International Publication Date
14 January 2010 (14.01.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/003601 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 38/08 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/004847

(22) International Filing Date:

3 July 2009 (03.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

MI 2008 A 001264 11 July 2008 (11.07.2008) IT

(71) Applicant (for all designated States except US): **INSTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A.** [—/IT];
Via Walter Tobagi, 8, I-20068 Peschiera Borromeo (MI)
(IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GIULIANI, Sandro** [IT/IT]; Via Carlo Borroni, 11, I-50012 Bagno A Ripoli (FI) (IT). **MAGGI, Carlo, Alberto** [IT/IT]; Borgo Tegliolo, 15, I-50125 Firenze (IT).

(74) Agents: **BANFI, Paolo** et al.; **Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.**, Via Plinio, 63, I-20129 Milano (IT).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- with amended claims (Art. 19(1))

WO 2010/003601 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS BASED ON KININ B2 RECEPTOR ANTAGONISTS AND CORTICOSTEROIDS, AND THEIR USE

(57) Abstract: Disclosed are pharmaceutical compositions containing, as active ingredients, a mixture of a corticosteroid and a kinin B2 receptor antagonist. Said compositions have proved particularly effective, especially in the treatment of inflammatory disorders such as asthma, ophthalmic or dermatological disorders and, above all, as regards the joints, arthritis.

39

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference
SCB 1232 PCT | FOR FURTHER ACTION

See Form PCT/PEA/416 | |
| International application No.
PCT/EP2009/004847 | International filing date (day/month/year)
03.07.2009 | Priority date (day/month/year)
11.07.2008 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC
INV. A61K31/437 | | |
| Applicant
ISTITUTO LUSO FARMACO D'ITALIA S.P.A. | | |
| <p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p style="margin-left: 20px;">a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows:</p> <p style="margin-left: 40px;">☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p style="margin-left: 40px;">☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p style="margin-left: 20px;">b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).</p> | | |
| <p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>☒ Box No. I Basis of the report</p> <p>☐ Box No. II Priority</p> <p>☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>☐ Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p>☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>☐ Box No. VI Certain documents cited</p> <p>☐ Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p>☐ Box No. VIII Certain observations on the international application</p> | | |
| Date of submission of the demand

2010-03-23 | Date of completion of this report

18.06.2010 | |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:
 European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
 Tel. +31 70 340 - 2040
 Fax: +31 70 340 - 3016 | Authorized officer

Bonzano, Camilla
Telephone No. +31 70 340-2202
 | |

40

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/004847

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-19 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2009/004847

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | |
|-------------------------------|-------------|-------------|
| Novelty (N) | Yes: Claims | <u>1-11</u> |
| | No: Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: Claims | <u>1-11</u> |
| | No: Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-11</u> |
| | No: Claims | |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

1. Reference is made to the following documents:

D1: SHARMA, JAGDISH N. ET AL: "Inhibition of rats adjuvant arthritis by a bradykinin antagonist Hoe 140 and its influence on kallikreins" GENERAL PHARMACOLOGY , 27(1), 133-6 CODEN: GEPHDP; ISSN: 0306-3623, 1996, XP008105253

D2: WO 2004/069266 A (AVENTIS PHARMA GMBH [DE]) 19 August 2004

D3: EP-A-1 894 559 (PARI PHARMA GMBH [DE]) 5 March 2008 (2008-03-05)

D4: WO 2007/003411 A (JERINI AG [DE]; GIBSON CHRISTOPH [DE]; HUMMEL GERD [DE]; KNOLLE JOCHEN) 11 January 2007 (2007-01-11)

D5: WO 2006/040004 A (LUSO FARMACO INST [IT]; FELICETTI PATRIZIA [IT]; FINCHAM CHRISTOPHER I) 20 April 2006 (2006-04-20)

D6: WO 03/000696 A (METAPHORE PHARMACEUTICALS INC [US]; SALVEMINI DANIELA [US]) 3 January 2003 (2003-01-03)

Unless otherwise specified, reference is made to the passages cited in the search report.

Novelty

2. The present claims are novel and fulfil the requirements of Article 33(2) PCT. No document discloses the use of a combination according to claim 1.

D1 discloses the activity against adjuvant arthritis in vivo of the compounds Hoe140 (Icatibant), a bradykinin antagonist according to present claim 1, and prednisolone. They are administered in different groups of rats, as alternatives.

D2 describes how kinin antagonists such as Icatibant are well known for treating osteoarthritis, degeneration and trauma of articulations.

D3 discloses that the corticosteroids flunisolide, fluticasone and the kinin antagonist Icatibant are all well known antiinflammatories, useful for treating inflammatory disorders such as asthma and sinusitis (alternative treatments).

D4 discloses all the specific kinin antagonists of present claim 1 for treating bladder dysfunction.

D5, from the same applicant, discloses the compounds of the formula of claim 1 per se and as bradykinin antagonists for treating inflammations.

D6 describes corticosteroids as being well known for treating rheumatoid arthritis.

Inventive step

3. D3 discloses that the corticosteroids flunisolide, fluticasone and the kinin antagonist icatibant are all well known antiinflammatories, useful for treating inflammatory disorders such as asthma and sinusitis, and adjuvant arthritis.

The present application differs in that the same compounds, namely an antagonist of the kinin receptor B2 according to the list of claim 1 and a corticosteroid according to the list of claim 1, are administered in combination.

The problem to be solved by the present application is to find an alternative treatment to the above mentioned inflammatory disorders.

A synergistic effect has been proven by the Applicant as far as pain in the articulations and airway inflammations are concerned. Synergy is shown in the description, page 19 of the present application, as far as articular pain is concerned and in page 17, as far as airway inflammation (in vivo and in vitro) is concerned.

It would not be obvious to the person skilled in the art, to use for treating asthma, sinusitis or arthritis, let alone the other claimed disorders, the corticosteroids of claim 1 in combination with kinin antagonists, all antiinflammatory agents individually known to be useful for treating asthma, sinusitis, arthritis, and expect from them a synergistic effect.



No. 11-002068- -00000-0000

Fecha: 2011-01-11 14:25:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐